



## AUSLEGESCHRIFT 1 080 265

F 26694 IVa/30h

ANMELDETAG: 30. SEPTEMBER 1958

BEKANNTMACHUNG

DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 21. APRIL 1960

1

Zur Herstellung von Arzneimitteln mit protrahierter Wirkung sind bisher eine große Anzahl von Überzugstoffen verwendet worden. Vor allem sind für diesen Zweck hochmolekulare Stoffe der verschiedensten Art verwendet worden, wie z. B. Cellulosederivate und Polyvinylverbindungen (vgl. USA.-Patentschrift 2 805 977).

Da die Arzneimitteltzubereitungen mit protrahierter Wirkung meist dadurch hergestellt werden, daß zunächst eine Lösung des Kunststoffes in einem organischen Lösungsmittel bereitet wird, in der das Arzneimittel dann suspendiert wird oder die auf das Arzneimittel aufgesprüht wird, so ist bei diesen Stoffen die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln Voraussetzung.

Weitere Voraussetzungen sind folgende: Die in Frage kommenden Stoffe müssen absolut ungiftig und gut verträglich sein. Sie müssen ferner entweder im Magen oder im Darm aufgespalten werden, damit das Arzneimittel auch resorbiert werden kann. Schließlich muß der Umhüllungsstoff eine hartwachsartige Konsistenz besitzen, um gegen mechanische Beanspruchungen genügend widerstandsfähig zu sein, so daß flüssige und spröde kristalline Stoffe ungeeignet sind. Der Umhüllungsstoff muß chemisch beständig sein und darf nicht mit dem Arzneimittel reagieren.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die Fettsäureester der Zucker diese Eigenschaften eines Umhüllungsstoffes besitzen, und es wurde gefunden, daß man oral anzuwendende Arzneimitteltzubereitungen mit protrahierter Wirkung aus Wirkstoffen und Schutzstoffen dadurch herstellen kann, daß man Wirkstoffe mit wasserschwerlöslichen Fettsäureestern von Di- und Trisacchariden überzieht und die umhüllten Stoffe zu Tabletten verpreßt oder zu Suspensionen weiterverarbeitet.

Die Resorption der Arzneimittel kann dadurch verändert werden, daß den Fettsäureestern der Di- und Trisaccharide Fettsäuren, Glycerinester von Fettsäuren, niedrigschmelzende Wachse, wie z. B. Paraffinwachs oder Bienenwachs, sowie Lipoide, wie z. B. Lecithin und Cholesterin, oder wasserlösliche bzw. wasserdispersierbare Fettsäureester von Di- und Trisacchariden zugesetzt werden.

Bei der Herstellung der umhüllten Wirkstoffe kann es zweckmäßig sein, daß man den geschmolzenen Umhüllungsstoffen zusätzlich noch Netzmittel zusetzt, um dadurch eine bessere Benetzung des Wirkstoffs herbeizuführen. Als Netzmittel können vorzugsweise nichtionogene Emulgatoren verwendet werden.

Die vorgenannten wasserschwerlöslichen, wasserlöslichen und leicht dispergierbaren Fettsäureester von Di- und Trisacchariden sind bekannt, und zwar aus: L. Osipow, D. Marra und W. C. York,

## Verfahren zur Herstellung von oral anzuwendenden Arzneimitteltzubereitungen mit protrahierter Wirkung aus Wirkstoffen und Schutzstoffen

Anmelder:

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,  
Leverkusen-Bayerwerk

Dr. Werner Scholtan, Wuppertal-Elberfeld,  
und Dr. Georg Matthaeus, Köln-Flittard,  
sind als Erfinder genannt worden

2

Soap and Chem. Special, 1956, S. 1, L. Osipow, Parfums, Cosmetics, Savons, 131, S. 17 (1957), L. Osipow, F. D. Snell und W. C. York, Ind. Eng. Chem., 48, S. 1459 (1956), L. Osipow, F. D. Snell und A. Finchler, J. Am. Oil Chem. Soc., 33, S. 424 (1956), 34, S. 185 (1957), 35, S. 65 und 127 (1958).

Daß die Fettsäureester der Zucker für den beanspruchten Zweck geeignet sein würden, war durchaus überraschend, da eine große Anzahl anderer Fettsäureester als Umhüllungsstoff völlig ungeeignet ist, wie z. B. Isopropylpalmitat, die Fettöle, die Fette selbst usw.

Die erfindungsgemäß verwendeten Zuckerester besitzen auch gerade die gewünschte Aufspaltbarkeit durch Enzyme. Sie ist überraschend gering, und nur ein kleiner Teil der Verbindung wird unter physiologischen Bedingungen tatsächlich aufgespalten. Diese teilweise Spaltbarkeit genügt jedoch, um die Resorption des Arzneimittels im Organismus zu gewährleisten. Eine zu schnelle Spaltbarkeit würde dagegen einen nachteiligen Einfluß auf die protrahierte Wirkung ausüben.

Ein sehr wesentlicher Vorteil der beanspruchten Zuckerester ist auch die Tatsache, daß bei ihrer Spaltung physiologische Bruchstücke entstehen. Durch diese zwar nicht unerwartete, aber sehr vorteilhafte Eigenschaft zeichnen sich die Zuckerester vor allen anderen Umhüllungsstoffen aus.

Die erfindungsgemäß verwendeten Überzugstoffe erlauben es, eine Umhüllung von Wirkstoffen auch ohne vorhergehendes Lösen in organischen Lösungs-

909 787/385

BEST AVAILABLE COPY

mitteln herzustellen, so daß bei Verwendung dieser Stoffe wirtschaftlicher gearbeitet werden kann.

Die Herstellung der Überzüge kann dadurch vorgenommen werden, daß man das Arzneimittel in dem geschmolzenen Überzugsmaterial dispergiert und anschließend bei hoher Temperatur in einem Zerstäubungstrockner zerstäubt, oder dadurch, daß das Arzneimittel bei hoher Temperatur mittels einer Mischvorrichtung (Schnecke) mit dem Umhüllungsstoff vermischt wird. In diesem Falle muß das erhaltene Produkt nach dem Erkalten in einer Mühle zu einem Pulver vermahlen werden.

Die nach den verschiedenen Verfahren erhaltenen Pulver können entweder als solche verwendet oder anschließend granuliert oder zu Tabletten verpreßt oder in Wasser unter Verwendung von Suspensionshilfsstoffen zu einer Suspension weiterverarbeitet werden.

Gegenüber den reinen Arzneistoffen besitzen die so hergestellten Produkte, wie Tierversuche ergaben, eine gute protrahierte Wirkung.

#### Beispiel

120 g Saccharosepentastearat werden durch Erhitzen auf 100° C geschmolzen. In diese Schmelze werden 100 g 2-[4'-Aminobenzolsulfonamido]-4-methylpyrimidin dispergiert. Die Suspension wird anschließend bei 100° C durch Zerstäubung in einem

Zerstäubungstrockner in ein trockenes Pulver übergeführt.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von oral anzuwendenden Arzneimittelzubereitungen mit protrahierter Wirkung aus Wirkstoffen und Schutzstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man Wirkstoffe mit wasserschwerlöslichen Fettsäureestern von Di- und Trisacchariden überzieht und die umhüllten Stoffe zu Tabletten verpreßt oder zu Suspensionen weiterverarbeitet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Fettsäureestern der Di- und Trisaccharide Fettsäuren, Glycerinester von Fettsäuren, niedrigschmelzende Wachse, Lipide oder wasserlösliche bzw. wasserdispergierbare Fettsäureester von Di- und Trisacchariden zusetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man der als Umhüllungsstoff verwendeten Mischung nichtionogene Emulgatoren zusetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
Deutsche Patentschrift Nr. 939 283;  
USA.-Patentschriften Nr. 2 698 822, 2 805 977;  
Chemisches Zentralblatt, 1957, 9721, Miccicke.